

Ref. 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-345665

(43)Date of publication of application : 20.12.1994

(51)Int.Cl.

A61K 37/24
A61K 9/02
A61K 9/70
A61K 37/02
A61K 37/26
A61K 37/30
A61K 47/12
A61K 47/26

(21)Application number : 05-135738

(71)Applicant : TEIKOKU SEIYAKU CO LTD
ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 07.06.1993

(72)Inventor : TAKAMA SHIGEYUKI
UCHIDA MASAOKI
INAMOTO KAZUKO

(54) VAGINAL ADMINISTRATION PREPARATION CONTAINING PHYSIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an improved preparation for vaginal administration for the safe and efficient absorption of a physiologically active peptide.

CONSTITUTION: The vaginal administration preparation containing a physiologically active peptide is produced by compounding a physiologically active peptide with at least a sucrose fatty acid ester and an organic acid.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.05.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3628713

[Date of registration] 17.12.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Ref.1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-345665

(43) 公開日 平成6年(1994)12月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/24		8314-4C		
9/02	M			
9/70	3 8 3			
37/02		8314-4C		
37/26		8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-135738	(71) 出願人	000215958 帝國製薬株式会社 香川県大川郡大内町三本松567番地
(22) 出願日	平成5年(1993)6月7日	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
		(72) 発明者	高間 重幸 香川県大川郡引田町引田128-10
		(72) 発明者	内田 正彰 香川県大川郡大内町横内99-7
		(72) 発明者	稲本 千子 香川県高松市上之町2-15-34
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 生理学的に活性なペプチドを含有する腫投与製剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、生理学的に活性なペプチドを安全かつ効率よく吸収させるための改良した腫投与製剤を提供する。

【構成】 生理学的に活性なペプチドに、少なくともシヨ糖脂肪酸エステルと有機酸とを配合してなる生理学的に活性なペプチドを含有した腫投与製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理学的に活性なペプチドに、少なくともシヨ糖脂肪酸エステルと有機酸またはその薬学的に許容し得る塩とを配合したことを特徴とする生理学的に活性なペプチドを含有する膣投与製剤。

【請求項2】 シヨ糖脂肪酸エステルがシヨ糖ステアリン酸エステル、シヨ糖パルミチン酸エステル、シヨ糖オレイン酸エステル、シヨ糖ラウリン酸エステル、シヨ糖ベヘニン酸エステルおよびシヨ糖エルカ酸エステルよりなる群から選ばれる1種または2種以上である請求項1に記載の膣投与製剤。

【請求項3】 有機酸が、炭素数2~6の飽和脂肪族カルボン酸、不飽和脂肪族カルボン酸または芳香族カルボン酸より選ばれる請求項1に記載の膣投与製剤。

【請求項4】 飽和脂肪族カルボン酸が、一塩基酸、オキシ酸および多価カルボン酸よりなる群から選ばれる請求項3に記載の膣投与製剤。

【請求項5】 一塩基酸が、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸またはカプロン酸、オキシ酸がリンゴ酸、乳酸、酒石酸またはクエン酸および多価カルボン酸がリンゴ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸、グルタル酸、アジピン酸またはフタル酸である請求項4に記載の膣投与製剤。

【請求項6】 不飽和脂肪族カルボン酸が、フマル酸またはマレイン酸である請求項3に記載の膣投与製剤。

【請求項7】 芳香族カルボン酸が、安息香酸、フタル酸またはヒドロキシ安息香酸である請求項3に記載の膣投与製剤。

【請求項8】 有機酸が、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸である請求項1に記載の膣投与製剤。

【請求項9】 生理学的に活性なペプチドが、インスリン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスモプレシン、LH-RH、ソマトスタチン、カルシトニン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP、ACTH、MSH、 β -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ボンベシン、VIP、CCK-8、PTH、CGRP、TRH、TSH、エンドセリンおよびこれらの合成および半合成体を含む誘導体よりなる群から選ばれた分子量1万5千以下のペプチドである請求項1に記載の膣投与製剤。

【請求項10】 カルシトニンが、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ラットカルシトニン、およびヒツジカルシトニンよりなる群から選ばれる請求項(9)に記載の膣投与製剤。

【請求項11】 ウナギカルシトニンが(Asu¹¹)ウナギカルシトニン(エルカトニン)である請求項(10)に記載の膣投与製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生理学的に活性なペプチドを有効成分とする膣投与製剤に係わり、少なくともシヨ糖脂肪酸エステルと有機酸とを配合したことを特徴とする、生理学的に活性なペプチドが人体に安全で、且つ、より効率よく膣粘膜から吸収されるように改良した生理学的に活性なペプチドを含有する膣投与製剤に関する。

【0002】

【従来の技術および本発明が解決しようとする課題】生理学的に活性なペプチドの研究は、近年の急速な科学の進歩の中でも、特にその恩恵を受けている領域である。その基礎的な研究成果としては、生産分野における遺伝子操作や精製技術の発展等による、より純度の高いペプチドの大量生産や、薬理・治療分野における薬物受容体(レセプター)の構造等を含む作用機作の解明、病態モデル動物の発見や改良等に伴う新たな生理活性の発見などが挙げられる。以上のような発展に伴い、これらの生理学的に活性なペプチドは必然的に、近未来の重要な薬物治療薬として期待され、今日、その臨床応用に至るための研究に多大な努力が注がれている。

【0003】既に臨床に供されているペプチド製剤の代表的な例としては、インスリンとカルシトニンが挙げられる。これらのペプチドの関与する主な病気である糖尿病と骨粗鬆症は、近年の老齢化社会や簡便で豊かな食生活に伴う偏食などによるものとされ、その人口がとみに増加し、社会的な問題にもなっている。インスリンは筋肉や肝臓における糖、アミノ酸、カリウムイオンの膜透過、グリコーゲン合成酵素・リボゾームの活性化、タンパク・脂肪酸合成の促進、糖利用の促進と新生の抑制、脂肪組織における糖の膜透過性の促進、脂肪酸合成の促進に関与し、インスリン依存性糖尿病や精神分裂病におけるショック療法に臨床的に使用されている。また、カルシトニンは、生体に重要なカルシウムの代謝の恒常性に関与することが知られ、老人、特に老女に多発する骨粗鬆症の疼痛や、高カルシウム血症、骨ページット病に対する治療薬として臨床的に使用されている。カルシトニン類は、更に、運動器疾患、消化器疾患、内分泌代謝疾患、血液疾患、心血管疾患などに関与することが明らかにされ、広範囲な分野での治療薬としての可能性が幅広く検討されている。

【0004】しかしながら、これらのペプチドは胃液やペプシン、およびトリプシンなどの腸プロテアーゼにより容易に分解される水溶性の高分子化合物であり、経口投与すればほとんど吸収されず、薬効を示すことができない。そのため、所望の生理学的活性を得るために、現在のところ、これらのペプチドは通常、注射薬として投与されているのが現状である。このような投与形態は、上述の如き慢性疾患等の治療には、該ペプチドを含有する製剤を定期的、且つ、頻繁に投与しなければならず、

これに伴う病院への頻繁な通院、注射部位の疼痛や精神的苦痛は、患者にとって極めて不都合であり、困難を伴う。更には、注射においては局所のアレルギー反応、筋拘縮症などが起こる危険性もある。以上の理由から、使用がより簡便で、自己投与可能な投与剤型の出現が待ち望まれている。

【0005】ペプチドを注射以外の方法で有効に投与する方法として、直腸、鼻腔、口腔、膣などの粘膜からの吸収が研究されてきた。即ち、これら経粘膜投与の場合、単独ではほとんど吸収されないペプチドも、界面活性作用を有する物質等の添加により吸収が促進されることが明らかにされ、今日まで数多くの吸収促進剤が報告されている。例えば、ヒライ (Hirai) らの米国特許第 4,659,696 号およびウダ (Uda) らの米国特許 4,670,419 号各明細書には、胃腸管でほとんど吸収されない親水性薬物とシクロデキストリンからなる鼻腔、経膣または直腸投与用医薬が記載されている。この医薬中の薬物の中には、インスリン、LH-RH 類似体、オキシトシンおよび TRH などのペプチドが含まれている。モリシタ (Morishita) らの米国特許第 4,609,640 号明細書には、水溶性の薬物と特定タイプの水溶性キレート化剤とを含み、吸収性が優れているといわれている直腸または経膣投与用医薬が記載されている。薬物としてはインスリン、ソマトスタチン、カルシトニンなどのホルモン活性を有するペプチドを含む。

【0006】ヨーロッパ特許出願公開第 0183527 号明細書には、ベンジル酸とその塩、カプリン酸とその塩、ポリエチレングリコール 400、ピリドキサルとその塩、リンゴ酸とその塩およびピロリン酸とその塩よりなる群から選ばれる吸収促進剤の少なくとも 1 種およびカルシトニンからなる吸収性経鼻カルシトニン医薬が記載されている。特定の吸収促進剤の 1 種を用いることにより、鼻腔膜を通した吸収の有効性が改善されるといわれている。

【0007】英国特許公開第 2127689 号には、鼻腔粘膜投与に適した液体希釈剤または担体中のカルシトニン、塩化ベンザルコニウムおよび/または経鼻投与に適した界面活性剤からなる経鼻投与用医薬が開示されている。この医薬に界面活性剤が含まれているときには、界面活性剤は好ましくは非イオン性の界面活性剤、最も好ましくはポリオキシアルキレン高級アルコールエーテルである。これらのカルシトニン経鼻投与用製剤によりバイオアベイラビリティが改善され、安定性が良くなるといわれている。モリモト (Morimoto) らの J. Pharm. Pharmacol., 1985, 37, 759~760 には、ウナギカルシトニンの半合成類似体の直腸吸収における非イオン性界面活性剤であるポリオキシエチレンソルビタンモノオレートおよびポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテルの作用、およびポリアクリル酸ゲルベースの吸収促進能について報告されている。ポリアクリル酸ゲルベ

ス直腸粘膜、膣粘膜および鼻粘膜からのインスリンの吸収を改善すること、および直腸や経鼻経路によるカルシトニンの吸収を改善することが初期にわかった。

【0008】初期の研究では、また、両性およびカチオン性の両界面活性剤、とりわけ非イオン性界面活性剤のポリオキシエチレンラウリルエーテルが用いられたが、残念ながら、好ましいエーテル型界面活性剤は鼻粘膜を破壊することにより医薬の吸収性を促進するといわれている。さらには、初期の報告は吸収性の悪い医薬をエナミン、カルボン酸および界面活性剤とともに投与することによりその医薬の吸収性が高められることを指摘している。一方、中田らの特開昭 62-10020 号明細書には、HLB 価 11~16 に調製したショ糖脂肪酸エステルとカルシトニンよりなるトローチ剤、バツカル錠、舌下錠、咀嚼錠、滴下剤、水溶性ゲル製剤および口腔粘膜付着剤などの組成物が記載されている。

【0009】しかしながら、上記のごとき多数の研究にもかかわらず、これらを応用した製剤は吸収性あるいは局所刺激性の点で充分満足のいくものとはいえない。従って、年齢・性別等の違いからくる患者間の生理学的・組織学的な差をも考慮にいたし、より安全性の高い、より高い吸収促進効果をもつ製剤が所望されている。

【0010】本発明者らの特開平 01-294632 号明細書および特開平 03-99021 号明細書には、アルキルフェニルエーテル、N-アシルアミノ酸、コール酸類、ペクチン酸、タウリン、サッカリン、グリチルリチン、アスパルテームおよびそれらの塩、アルキルフェニルエーテル、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、中鎖脂肪酸カルボン酸もしくはその塩類などの、単独、または 2 種以上を吸収促進剤として用いた膣投与製剤が開示されている。閉経後の女性においてはホルモン分泌の変化が明らかにされており、男性、壮年女性や幼児とは生理的機能が異なっていることは公知の事実である。また、膣においても膣内 pH や粘膜厚など、生理学的・組織学的にも環境や構造が異なっている。上記製剤もこれらの点を考慮したものではあるが、閉経後の女性に対するさらに一層の配慮が必要とされる。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これらの点に留意し、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、生理学的に活性なペプチドの注射によらない投与形態の開発段階で、有機酸単独配合の膣投与製剤やショ糖脂肪酸エステル単独配合の膣投与製剤は吸収を改善するものの、両者を組合せて配合した膣投与製剤の方がはるかに優れた吸収の改善を示すことを見だし、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は、生理活性のあるペプチドに、少なくともショ糖脂肪酸エステルと有機酸またはその薬学的に許容し得る塩とを配合したことを特徴とする高吸収性膣投与製剤を提供するものである。

【0012】本発明に使用する生理学的に活性なペプチ

ドとは分子量1万5千以下のペプチドをいう。該ペプチドの好ましい例示としては、インスリン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスモプレシン、LH-RH（黄体形成ホルモン放出ホルモン）、ソマトスタチン、カルシトニン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP（ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、MSH（黒色素胞刺激ホルモン）、 β -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン(neurotensin)、ボンベシン(bombesin)、VIP（血管作用性小腸ペプチド）、CCK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）、TSH（甲状腺刺激ホルモン）エンドセリン(endothelin)、TSH（甲状腺刺激ホルモン）およびこれらの誘導体が挙げられる。本発明に使用する種々のペプチドには、天然のペプチド自体のみならず、生理学的・薬理的に活性な合成および半合成体を含む誘導体およびこれらの類似体も含まれる。例えば、本発明に使用しようとするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニンおよびニワトリカルシトニンなどの天然物のみならず(Asu¹⁷) -ウナギカルシトニン、即ちエルカトニンの様な類似体もまた含まれる。本発明に使用するのに特に好ましいペプチドは、カルシトニンおよびPTHである。

【0013】本発明の膣投与製剤中における生理学的に活性なペプチドの含有量は使用するペプチドの種類にもよるが、所望の薬効を示すに十分な量である。例えば、カルシトニンを選択したときは、ページェット病、高カルシウム血症または骨粗鬆症などの病的状態を治療するに十分な量である。PTH、CGRP、ソマトメジンまたはそれらの類似体の場合には、骨代謝の種々の異常を治療するのに十分な量が用いられる。インスリンの場合には、血糖レベルを調節し、糖尿病を治療するのに十分な量が用いられる。本発明で使用するのことができる他の生理学的に活性なペプチドについても同様である。

【0014】本発明において用いられるショ糖脂肪酸エステルはショ糖と1種または2種以上の脂肪酸のエステルで、ショ糖1分子に脂肪酸が1分子結合したモノエステルから8分子結合したオクタエステルがあり、通常これらの混合物として使用される。一般には、シュガーエステルと呼ばれ、安全性の極めて高い添加物として、食品、化粧品および医薬品中に添加剤として汎用されている。その結合脂肪酸としては、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸などが挙げられる。それらショ糖脂肪酸エステルの具体例としては、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ベヘニン酸エステル、およびショ糖エルカ酸エス

ルよりなる群から選ばれ、特にショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖ラウリン酸エステルが挙げられる。これらを1種または2種以上用いる。その配合量は製剤全重量に対して0.1～30w/w%、好ましくは0.5～15w/w%である。

【0015】本発明に用いられる有機酸としては、炭素数2～6の飽和脂肪酸カルボン酸、不飽和脂肪酸カルボン酸、芳香族カルボン酸、アスコルビン酸類、またはそれらの薬学的に許容し得る塩よりなる群より選ばれる。飽和脂肪酸カルボン酸としては、一塩基酸、オキシ酸および多価カルボン酸が挙げられる。一塩基酸の例示としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸などが挙げられる。オキシ酸の例示としては、リンゴ酸、乳酸、酒石酸、クエン酸などが挙げられる。多価カルボン酸としては、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、グルタル酸、アジピン酸などが挙げられる。不飽和脂肪酸カルボン酸としては、フマル酸、マレイン酸などが挙げられる。芳香族カルボン酸としては、安息香酸、フタル酸などが例示され、またアスコルビン酸類としてはアスコルビン酸、イソアスコルビン酸などが挙げられる。これら有機酸のうち、特にクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、乳酸、コハク酸、安息香酸が好ましい。これらを1種または2種以上用いる。その配合量は製剤全重量に対して0.1～20w/w%、好ましくは0.5～10w/w%である。これらの有機酸はクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、乳酸の名の如く、天然の植物や動物から発見されたものであり、広く天然に存在し、日常、食物や飲料として摂取している。その安全性においては古来からの実証が何よりも証明している。また、医薬添加物としての実績もある。上述のように、本発明に用いるショ糖脂肪酸エステルと有機酸は安全性に関しても問題がなく、したがって、本発明の膣投与製剤はきわめて安全な製剤である。

【0016】本発明の膣投与製剤には、必須不可欠の成分というのではないが、投与後ペプチドが吸収される過程に起るペプチドの酵素的分解を回避するために、および/または薬効成分であるペプチドまたはその誘導体が不安定な場合や配合処理で使用する容器の壁にペプチドが吸着される場合に、必要に応じて動物性タンパク質および/または植物性タンパク質を配合することができる。そのような動物性タンパク質および植物性タンパク質は、食用、化粧用、または医薬用に供されているものが好ましい。動物性タンパク質の好ましい例としては、アルブミン（例えばウシ血清アルブミン、ヒト血清アルブミンなど）、レチシン、カゼインおよびゼラチンなどが挙げられる。また植物性タンパク質の例としては、グルテン、ゼイン、ダイズタンパク質、レシチンなどが挙げられる。これら動物性タンパク質または植物性タンパク質をそれぞれ単独で用いてもよく、また両者を適当な

割合で組合せて用いることもできる。本発明の膣投与製剤中に用いる動物性および/または植物性タンパク質の配合量は安定化しようとするペプチドにもよるが、一般に製剤全重量当り 0.001 ~ 25 w/w % の範囲である。

【0017】本発明の膣投与製剤の剤形としては、一般に、生理学的に活性なペプチド、有機酸とショ糖脂肪酸エステル、必要に応じて動物性タンパク質および/または植物性タンパク質からなる液状製剤、ゲル剤（高粘性のものが好ましい）、坐剤、フィルム剤、錠剤、軟カプセル剤、タンポン、クリーム剤などが含まれる。本発明の膣投与製剤の調製は、生理学的に活性なペプチド、有機酸とショ糖脂肪酸エステル、必要に応じて動物性タンパク質および/または植物性タンパク質を、直接混合、ないしは精製水または生理食塩水等に溶解ないしは混合し、得られた溶液または混合物を各種製剤にすることにより行うことができる。

【0018】本発明の膣投与製剤の pH は膣内の pH にできるだけ近いことが好ましい。従って、有機酸を溶解するのに必要かつ最小限の希釈剤を用い、次いで塩基性の薬剤を有機酸溶液に加え、該溶液の pH が 3 ~ 7、好ましくは 3 ~ 5 の範囲になるように調製する。pH を調節するのに用いる薬剤は、調製した最終の溶液が人に対して毒性がなく、刺激を起こすこともなくなる公知の塩基またはそれらの塩であってよく、その好ましい例示としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および水酸化カルシウムのような塩基が挙げられる。次にこの溶液に生理学的に活性なペプチド、ショ糖脂肪酸エステル、必要に応じて動物性タンパク質および/または植物性タンパク質を加え、溶解ないしは混合する。高粘性のゲル製剤を得るには、必要に応じて公知の粘性増強剤を添加すればよい。粘性増強剤の例としては、セルロース低級アルコールエーテル、PVA（ポリビニルアルコール）、PVP（ポリビニルピロリドン）、ポリオキシエチレンオキシプロピレングリコールブロックポリマー（PluronicTM）などを挙げることができる。

【0019】本発明の膣投与製剤には、賦形剤、等張剤、防腐剤、酸化防止剤および着色剤などの1種または2種以上を添加してもよい。例えば、デンプン、デキストリン、D-マンニトール、シクロデキストリンおよびトラガントなどの賦形剤；塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウムなどの等張剤；安息香酸、パラオキシ安息香酸メチルやパラオキシ安息香酸プロピルなどの*

*パラオキシ安息香酸エステル類；ベンジルアルコール、ソルビン酸などの防腐剤；ブチルヒドロキシアニソール、亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；β-カロチン、食用赤色2号および食用青色1号などの着色剤を使用することができる。

【0020】以下、実験例、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0021】[実験例]

10 実験例 1 （ショ糖脂肪酸エステルと有機酸との組合せによるカルシトニンの吸収促進効果：ショ糖脂肪酸エステル単独、有機酸単独添加との比較）

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、クエン酸 50 mg およびショ糖脂肪酸エステル（リョートーシュガーエステル S-970）100 mg を加えよく混合した。この混合物にあらかじめ加温・攪拌して均質化したウイテプゾール S-55（ウイテプゾール E-85 を最終膣坐剤の熔融温度が 36.5℃ になるように組成比を調製したもの）（ダイナミット・ノーベル社（現、ヒルス社）製）を膣坐剤全重量が 5.00 g となるように加え、約 40℃ でホモジナイザーを用いて十分に分散し、均質な膣坐剤用組成物を得た。これを約 40℃ で、内径約 3 mm のテフロン製チューブに流し込み、冷却固化せしめた後、チューブから取り出し、約 50 mg ずつに切断して1個当り 20 μg のヒトカルシトニンを含有するラット用膣坐剤を得た。同様に操作して、クエン酸だけを添加した膣坐剤およびショ糖脂肪酸エステルだけを添加した同様な膣坐剤2種類を得た。同様に操作して、クエン酸およびショ糖脂肪酸エステルを含まないヒトカルシトニン含有膣坐剤を作製し、対照とした。一夜絶食させた体重約 200 ~ 250 g の卵巣を摘出した Wistar 系雌ラットにエーテル麻酔し、投与前に右頸静脈より必要量採血した。膣坐剤を膣内に投与した後、経時的（2、4 および 6 時間後）に採血した。血清分離後、血清中のカルシウム濃度をカルシウム測定キット（カルシウム C テストワコー；和光純薬（株）製）を用いて測定した（n=3）。

【0022】その結果を第1表に示す。第1表から明らかなように、血清中のカルシウム値の低下率の変化をみると、ショ糖脂肪酸エステルまたはクエン酸の単独使用に比べ、両者を組合せた方がカルシトニンの吸収促進効果がはるかに優れていることが示された。

【0023】

【表1】

第 1 表
血清中のカルシウム値の低下率 (%)

主 薬	膣 坐 剤	投与後の時間		
	添加した化合物	2	4	6
	ショ糖脂肪酸エステル (S-970) 及び クエン酸	14.9	19.5	11.1

9	ヒトカルシトニン	ショ糖脂肪酸エステル(S-970)のみ	10.6	10.5	10
		クエン酸のみ	9.5	8.0	10.7
	対 照		2.6	2.2	3.8

【0024】実験例 2 (各種基剤のショ糖脂肪酸エステルと有機酸との組合せによるカルシトニンの吸収促進効果に及ぼす影響)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、クエン酸 50 mg およびリョートーシュガーエステルS970 100 mg を加えよく混合した。この混合物にあらかじめ加温・攪拌して均質化した下記の各基剤(実験例1と同様、溶解温度を調整したもの)を腔坐剤全重量が 5.00 g となるように加え、約 40℃でホモジナイザーを用いて十分に分散し、均質な腔坐剤用組成物を得た。以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が 50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有するラット用腔坐剤5種類を得た。実験例1と同じ方法で各腔坐剤をラット腔内に投与し、経時的(2, 4および6時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=4)。

* 基 剤

1. ウイテプゾールH-15
2. ウイテプゾールW-35
3. ウイテプゾールS-55
4. ファーマゾールB-105
5. カカオ脂

(注: ファーマゾール; 日本油脂(株)社製)

【0025】結果を第2表に示す。第2表に示すように、ショ糖脂肪酸エステルとクエン酸との組合せは、いずれの基剤を用いても顕著な吸収促進効果を示し、その効果は基剤の種類には影響されないことが明らかとなった。

【0026】

【表2】

*20

第 2 表

血清中のカルシウム値の低下率 (%)

主 薬	使用した基剤	投与後の時間 (hr)		
		2	4	6
ヒトカルシトニン	ウイテプゾールH-15	16.8	17.7	10.4
	ウイテプゾールW-35	6.6	20.4	13.2
	ウイテプゾールS-55	16.5	22.5	13.0
	ファーマゾールB-105	13.4	14.8	10.6
	カカオ脂	12.5	10.7	8.3

【0027】実験例 3 (各種ショ糖脂肪酸エステルと有機酸との組合せによるカルシトニンの吸収促進効果に及ぼす影響)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、クエン酸 50 mg および下記のHLB価の異なる各種ショ糖脂肪酸エステル(表A) 100 mg を加え、よく混合した。以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が 50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有するラット用腔坐剤6種類を得た。*

表A

ショ糖脂肪酸エステル	HLB価	結合脂肪酸
1. リョートーシュガーエステルS-370	3	ステアリン酸
2. " S-570	5	"
3. " S-770	7	"
4. " S-970	9	"
5. " S-1670	16	"
6. " L-1695	16	ラウリン酸

※同様に、下記のHLB価が同一で結合脂肪酸の異なる各種ショ糖脂肪酸エステルを調製し(表B)、それらの各 100 mg を用いて同様なラット用腔坐剤4種類を得た。実験例1と同じ方法で各腔坐剤をラット腔内に投与し、経時的(2, 4および6時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=4)。

【0028】

【表3】

【0029】

★ ★ 【表4】

表B

ショ糖脂肪酸エステル (HLB価: 9)	組成比	結合脂肪酸
1. リョートーシュガーエステルS-370+S-1670	(5:6)	ステアリン酸

11

12

2.	"	P-070+P-1670	(4:5)	パルミチン酸
3.	"	L-595+L-1695	(3:2)	ラウリン酸
4.	"	S-970	(対 照)	ステアリン酸

【0030】結果を第3表および第4表に示す。第3表および第4表に示すようにシヨ糖脂肪酸エステルとクエン酸との組合せによる顕著な吸収促進効果は、使用するシヨ糖脂肪酸エステルのHLB値にも、また結合脂肪酸*の種類にも影響されないことが明らかとなった。

【0031】

【表5】

第 3 表

血清中のカルシウム値の低下率 (%)

主 薬	シヨ糖脂肪酸エステル	HLB値	結合脂肪酸	投与後の時間 (hr)		
				2	4	6
	リョートシュガーエステル (S-370)	3	ステアリン酸	13.4	18.2	11.4
	" (S-570)	5	"	12.8	17.2	12.0
	" (S-770)	7	"	13.6	14.8	11.8
ヒトカルシトニン	" (S-970)	9	"	12.2	17.4	11.8
	" (S-1670)	16	"	11.4	16.4	12.6
	" (L-1695)	16	ラウリン酸	12.8	13.4	11.4

【0032】

※ ※ 【表6】

第 4 表

血清中のカルシウム値の低下率 (%)

主 薬	ショ糖脂肪酸エステル		HLB価	結合脂肪酸	投与後の時間 (hr)		
	リョートシュガーエステル	組成比			2	4	6
ヒトカルシトニン	S-370+S-1670	5 : 6	9	ステアリン酸	6.9	15.3	12.3
	P-070+P-1670	4 : 5	9	パルミチン酸	8.2	17.3	13.8
	L-595+L-1695	3 : 2	9	ラウリン酸	11.0	14.4	9.7
	S-970	1 : 0	9	ステアリン酸	6.3	11.6	11.0

【0033】実験例 4 (シヨ糖脂肪酸エステル濃度のカルシトニン吸収促進効果に及ぼす影響)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、クエン酸 100 mg およびリョートシュガーエステルS-970をそれぞれ50 mg、100 mg、および400 mg ずつ加え、よく混合した。以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有する3種類のラット用膺坐剤を得た。実験例1と同じ方法で各膺坐剤を★

★ラット膺内に投与し、経時的(2および4時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=3)。結果を第5表に示す。第5表から明らかなように、シヨ糖脂肪酸エステルとクエン酸との組合せによる吸収促進効果は、シヨ糖脂肪酸エステルのいずれの添加濃度でも著明な血中カルシウム値の低下を示した。

【0034】

【表7】

第 5 表

血清中のカルシウム値の低下率 (%)

主 薬	添加したシヨ糖脂肪酸エステルの量 (膺坐剤換算: W/W %)	投与後の時間 (hr)	
		2	4
	1	10.8	16.5
ヒトカルシトニン	2	8.0	18.2
	8	21.8	17.5

【0035】実験例 5 (シヨ糖脂肪酸エステルと各種有機酸との組合せによるカルシトニンの吸収促進効果)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、pH 4 に調製した下

記の各種有機酸 50 mg を含む水溶液に溶解した後、リョートシュガーエステルR-970 100 mg を加え、よく混合した。以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有するラッ

ト用膈坐剤4種類を得た。実験例1と同じ方法で各膈坐剤をラット膈内に投与し、経時的(2, 4および6時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=5)。

有機酸

1. クエン酸
2. 酒石酸

* 3. 乳酸

4. リンゴ酸

結果を第6表に示す。第6表から明らかなように、いずれの有機酸を用いても著明な血中カルシウム値の低下を示した。

【0036】

* 【表8】

第6表

血清中のカルシウム値の低下率(%)

主薬	使用した有機酸	投与後の時間(hr)		
		2	4	6
ヒトカルシトニン	クエン酸	11.4	19.6	8.4
	酒石酸	12.2	8.0	3.4
	乳酸	17.0	10.6	5.4
	リンゴ酸	18.6	13.0	7.0

【0037】実験例6 (有機酸濃度のカルシトニン吸収促進効果に及ぼす影響)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、pH 3.5 に調製したクエン酸 50 mg を含む水溶液 700 mg、クエン酸 100 mg を含む水溶液 750 mg、クエン酸 250 mg を含む水溶液 900 mg、およびクエン酸 500 mg を含む水溶液 1150 mg にそれぞれ溶解した後、リョートーシュガーエステルS-970 100 mg を加え、よく混合し均一化した。

以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が 50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有する4種類のラット※

※用膈坐剤を得た。実験例1と同じ方法で各膈坐剤をラット膈内に投与し、経時的(2, 4および6時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=3)。結果を第7表に示す。第7表から明らかなように、ショ糖脂肪酸エステルとクエン酸との組合せによる吸収促進効果は、いずれのクエン酸添加濃度でも著明な血中カルシウム値の低下を示した。

【0038】

【表9】

第7表

血清中のカルシウム値の低下率(%)

主薬	添加した有機酸の量 (膈坐剤換算: W/W %)	投与後の時間(hr)		
		2	4	6
ヒトカルシトニン	1	14.6	15.7	9.2
	2	15.3	18.7	8.2
	5	17.9	19.4	7.5
	10	18.4	19.0	5.0

【0039】実験例7 (膈坐剤中の溶液の pH がカルシトニン吸収促進効果に及ぼす影響)

ヒトカルシトニン 2 mg を精秤し、クエン酸 100 mg を含む pH 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 および 5.5 に調製した水溶液にそれぞれ溶解した後、リョートーシュガーエステルS-970 100 mg を加え、よく混合し均質化した。以下、実験例1と同様に操作して1個の重量が 50 mg のヒトカルシトニン 20 μg を含有するラット用膈坐剤6種類を得た。実験例1と同じ方法で各膈坐剤をラ★

★ラット膈内に投与し、経時的(2, 4および6時間後)に採血を行い、血清中のカルシウム濃度を測定した(n=3)。結果を第8表に示す。この結果から、ショ糖脂肪酸エステルとクエン酸との組合せによる吸収促進効果は、pH 3.0 ~ 5.5 の範囲で認められ、特に pH 3.0 ~ 4.5 の間ではその効果にほとんど差がないことが明らかとなった。

【0040】

【表10】

第8表

血清中のカルシウム値の低下率(%)

膈坐剤中の	投与後の時間(hr)
-------	------------

溶液のpH	2	4	6
3.0	11.0	22.0	8.7
3.5	9.4	19.8	8.8
4.0	9.4	20.2	10.2
4.5	9.5	22.8	9.1
5.0	10.2	11.4	2.7
5.5	8.1	13.2	4.3

【0041】実験例 8 (ビーグル犬におけるカルシトニン膣坐剤の投与実験: クロス・オーバー試験)

エルカトニン 4 mg を精秤し、pH 3.2 に調製したクエン酸 0.5 g を含む水溶液 2.5g に溶解した後、リョートーシュガーエステル S-970 1.0 g を加えよく混合した。この混合物にあらかじめ加温・攪拌して均質化したウイテプゾール S-55 (実験例 1 と同様、熔融温度を調整したもの) を膣坐剤全重量が 50.0 g となるように加え、約 40℃ でホモジナイザーを用いて十分に分散し、均質な膣坐剤用組成物を得た。これを約 40℃ で、市販の坐剤用プラスチック製コンテナ (0.9 ml; (株) カナエ製) に約 0.5 g になるように充填し、冷却固化せしめて 1 個当り 40 μ g のエルカトニンを含有するビーグル犬用膣坐剤を得た。一夜絶食させた体重約 10 ~ 12 kg の卵巣を摘出した雌ビーグル犬を用い、投与前にその前腕静脈より、必要量採血した。上記の卵摘ビーグル犬を 2 群 (1 群 3 匹) に分け、1 群に上記膣坐剤を膣内に、他の 1 群には 1 ml 当り 8 μ g のエルカトニンを*

* 含む注射剤（エルシトニン；旭化成工業（株）製）を筋肉内に投与した後、経時的（10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 および 240 分後）に採血した。血漿分離後、血漿中のエルカトニン濃度をRIA法で測定した。ついで、各群の投与方法を入れ替え、前者には筋肉内注射を、後者には腔坐剤を投与し、同様にして、血漿中のエルカトニン濃度を測定した。

【0042】その結果を第9表および第1図に示す。第9表および第1図から明らかなように、血漿中のエルカトニン濃度の変化をみると、上記のショ糖脂肪酸エステルとクエン酸とを組合せて配合した腫瘍剤は筋肉内投与とほぼ同等のエルカトニンの血漿中濃度推移を示した。従って、本発明による腫瘍投与製剤の場合、筋肉内投与の約5倍量で同等の結果が得られるという、極めて優れた結果を得ることができた。

【0043】

【表 1 1】

第9表

血漿中のエルカトニンの濃度 (pg/ml)

投与 剤 形		効果	投与後の時間 (min)								
部位		投与量	10	20	30	45	60	90	120	180	240
筋肉内	注射剤	8 μ g	315	368	337	255	165	82	50	16	-4
腔	腔坐剤	40 μ g	158	363	370	363	231	128	76	36	-10

【0044】実験例 9 ((1-34)-酢酸テリパラチド (PTH) 膾坐剤のラット投与実験)

(1-34)-酢酸テリパラチド (旭化成工業 (株) 製) 2 mg を精秤し、クエン酸 50mg および、リョートーシュガーエステル S-970 100 mg を加え、よく混合し均質化した。以下、実験例 1 と同様に操作して 1 個の重量が 50 mg の酢酸テリパラチド 4 μ g を含有するラット用膈坐剤を得た。一夜絶食させた体重約 200 ~ 250 g の卵巢を摘出した Wistar 系雌ラットにエーテル麻酔し、投与前に右頸静脈より必要量採血した。上述の卵摘ラットを 2 群 (1 群 3 匹) に分け、1 群に上記膈坐剤を膈内に、他の 1 群には 1 ml 当り 3 μ g の PTH を含む注射剤 (酢酸

※酸テリパラチドを 1 ml の滅菌生理食塩水に溶かしたものの 0.2 ml を筋肉内に投与した後、経時的（30, 60, 120 および 240 分後）に採血を行い、血漿中の PTH 濃度を PTH 測定キット（INS-PTH キット；エコルス社製）を用いて測定した。その結果を第 10 表に示す。第 10 表から明らかなように、血漿中の PTH 濃度の変化をみると、ショ糖脂肪酸エステルと有機酸とを組合せて配合した腔坐剤は、実験例 8 のエルカトニンの場合と同様、約 6 倍量で、筋肉内投与とほぼ同等の血漿 PTH 濃度推移を示した。

【0045】

【表 1 2】

第10表

血漿中のPTHの濃度 (pg/ml)

投与	剤 形	P T H	投与後の時間 (hr)
----	-----	-------	-------------

17	18
部位	投与量
筋肉内 注射液	0.6 μ g
136	21
腔	腔坐剤
4.0 μ g	575 437 170 87

【0046】

【実施例】

実施例 1 (腔投与坐剤の調製)

坐剤を調製するには、ウイテプゾール (Witepsol)、マクロゴール、グリセロゼラチンなどの公知の坐剤基剤を用いることができる。生理学的に活性なペプチドを含む有する液状ないしはペースト状調製物を適当な温度 (坐*

* 剤基剤に適当な流動性を与えるのに充分な最低温度) で機械的な混合装置 (ホモジナイザー、ミキサーなど) を用いて坐剤基剤と充分に混合して均質化し、坐剤型枠に注入した後、冷却させる。下記処方に従い、実験例5に準じて腔投与用坐剤を調製した。尚、型枠は坐剤用プラスチックコンテナ (0.9 ml) を使用した。

【0047】

処方1.

エルカトニン	0.004 g
クエン酸	0.5 g
水酸化ナトリウム溶液	2.0 g
ショ糖脂肪酸エステル	1.0 g
ウイテプゾール	適量
全量	50.0 g (100 個分)

【0048】

処方2.

ヒトカルシトニン	0.002 g
コハク酸	0.05 g
水酸化ナトリウム溶液	0.6 g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1 g
ウシ血清アルブミン (BSA)	0.015 g
p-オキシ安息香酸ブチル	0.001 g
ウイテプゾール	適量
全量	5.0 g (10 個分)

下記処方に従い、実験例1に準じて腔投与用坐剤を調製した。型枠は、実験例1と同様、坐剤用プラスチックコ※30

※ンテナ (0.9 ml) を使用した。

【0049】

処方1.

ヒトカルシトニン	0.002 g
フタル酸	0.05 g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1 g
ウイテプゾール	適量
全量	5.0 g (10 個分)

【0050】

処方2.

サケカルシトニン	0.002 g
フマル酸	0.5 g
ショ糖脂肪酸エステル	1.0 g
ウイテプゾール	適量
全量	50.0 g (100 個分)

【0051】

処方3.

インスリン	1,000 I.U.
p-ヒドロキシ安息香酸	0.05 g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1 g
ウイテプゾール	適量
全量	5.0 g (10 個分)

【0052】実施例 2 (腔投与錠剤の調製)

錠剤を調製するには、生理学的に活性なペプチドを含有する液状またはペースト状調製物を充填剤、結合剤、崩壊剤などの適当な添加剤とともに十分に混合し、次いで乾燥させ、必要ならば滑沢剤などの他の添加剤を加える。最終の混合物を打錠機により打錠して錠剤にすることができる。なお、非崩壊性錠剤の剤型の場合には、本発明の経腔投与用製剤のために腔中でヒドロゲルを生成*

*. することの可能な基剤が必要である。そのような基剤の例としては、グルコマンナン、アルギン酸およびそのカルシウム塩、ペクチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。崩壊性錠剤では速効効果が得られるが、非崩壊性錠剤では通常、徐放性の効果が得られる。下記処方に従い、常法により腔投与用錠剤を調製した。

【0053】

処方1.

エルカトニン	0.004 g
吉草酸	0.5 g
水酸化ナトリウム溶液	2.0 g
ショ糖脂肪酸エステル	1.0 g
CMC・Na	1.0 g
コーンスターチ	15.0 g
乳 糖	適 量
全 量	50.0 g (100 個分)

【0054】

処方2.

ヒトPTH	0.002 g
アスコルビン酸	0.05 g
水酸化ナトリウム溶液	0.2 g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1 g
CMC・Na	0.1 g
コーンスターチ	1.5 g
乳 糖	適 量
全 量	5.0 g (10 個分)

【0055】実施例 3 (腔投与発泡錠の調製)

実施例2の腔投与錠剤の調製に於て、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸剤を添加剤として用い、有機酸を相当量加※30

※増して発泡錠とすることもできる。下記処方に従い、常法により腔投与用発泡錠を調製した。

【0056】

処方1.

ヒトカルシトニン	0.004 g
プロピオン酸	0.05 g
水酸化ナトリウム溶液	0.2 g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1 g
クエン酸	0.5 g
CMC・Na	0.1 g
コーンスターチ	1.0 g
炭酸水素ナトリウム	0.5 g
ステアリン酸Mg	0.25 g
乳 糖	適 量
全 量	5.0 g (10 個分)

【0057】

処方2.

インスリン	1,000	I. U.
乳酸	0.05	g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1	g
クエン酸	0.5	g
CMC・Na	0.1	g
コーンスターチ	1.0	g

21

炭酸水素ナトリウム	0.5 g
ステアリン酸Mg	0.25 g
乳糖	適量
全量	5.0 g (10 個分)

【0058】実施例 4 (腔投与クリーム剤の調製)
 クリーム剤を調製する場合には、本発明の組成にしたが
 って油中水型クリーム剤および水中油型クリーム剤の両*

*方を調製することができる。下記処方に従い、常法によ
 り腔投与用クリームを調製した。

【0059】

処方3.

インスリン	1,000	I. U.
フマル酸	0.05	g
水酸化ナトリウム溶液	0.2	g
ショ糖脂肪酸エステル	0.1	g
白色ワセリン	1.25	g
ステアリルアルコール	1.0	g
PG	0.5	g
モノステアリン酸グリセリン	0.25	g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.005	g
精製水	適量	
全量	5.0	g (10 回分)

【0060】

20

処方2.

エルカトニン	0.004	g
酒石酸	0.5	g
水酸化ナトリウム溶液	2.0	g
ショ糖脂肪酸エステル	1.0	g
白色ワセリン	12.5	g
ステアリルアルコール	10.0	g
PG	5.0	g
モノステアリン酸グリセリン	2.5	g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.05	g
BSA	0.15	g
精製水	適量	
全量	50.0	g (100 回分)

【0061】その他の製剤の製法として、以下の様なも
 のが挙げられる。フィルム剤を調製するには、上記液状
 ないしはペースト状調製物をヒドロキシプロピルメチル
 セルロース、キトサン、プルラン (pullulan)、グルコ
 マンナン (glucomanan)、ポリアクリレートエステル
 などのフィルム基剤とともに充分に攪拌して均質化し、
 次いで均質な混合物をキャストし、蒸発 (乾燥)
 させて製造する。軟カプセル剤を調製するには、生理学
 的に活性なペプチドを含有する油性の調製物もしくはポ
 リエチレングリコール調製物を軟カプセル殻中に封入す
 ればよい。タンポン型の用具を調製するには、種々の方
 法が考えられる。典型的な方法は次のようにして行う。
 即ち、シリコーン樹脂のタンポン形状コアを、生理学
 的に活性なペプチドを含有するキトサンやポリアクリレ
 トメタクリレートコポリマーのようなポリマーフィルム
 で被覆させればよい。

【0062】

【発明の効果】生理学的に活性なペプチドは経口投与し
 た場合、タンパク質分解酵素の分解を受け、充分に吸収
 されず、所望の薬効が発揮されない。そのため、これら
 のペプチドはもっぱら注射によって投与されている。本
 発明の少なくとも有機酸とショ糖脂肪酸エステルとを組
 合せて配合した腔投与製剤によれば、難吸収性のペプ
 チドが少量で、また少量のショ糖脂肪酸エステルと有機酸
 の添加によって、極めて高い吸収が得られる。従って、
 本発明の腔投与製剤を用いれば、従来注射でしか得られ
 なかったような効果を、投与時の苦痛も少なく、容易に
 得ることができる。特に、頻繁に投与を必要とする慢性
 疾患にも、本発明の腔投与製剤を用いれば患者自ら容易
 に投与でき、自宅療法を可能にするものである。以上述
 べた如く、本発明の腔投与製剤は、従来の注射剤の欠点
 を克服し得る製剤として極めて意義あるものである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 37/30

47/12

47/26

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

8314-4C

E

E